

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

▲ EXMAL  
300 mg  
tableta  
*okskarbazepin*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna EXMAL tableta sadrži: Okskarbazepina 300 mg.

Za spisak svih pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Tableta svijetlo ružičaste boje, duguljastog oblika s diobenom crtom s jedne strane i utisnutom oznakom "3" na drugoj strani tablete.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

EXMAL je indiciran za liječenje parcijalnih napada sa sekundarno generaliziranim toničko-kloničkim napadima ili bez njih.

EXMAL je indiciran za primjenu kao monoterapija ili dodatna terapija, u odraslih i u djece u dobi od 6 ili više godina.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

U monoterapiji i dodatnoj terapiji, liječenje EXMALOM se započinje klinički djelotvornom dozom, koja se primjenjuje u dvije podijeljene doze. Doza se može povećati ovisno o kliničkom odgovoru pacijenta. Kada se drugi antiepileptički lijekovi zamjenjuju EXMALOM, po započinjanju liječenja EXMALOM, trebalo bi postepeno smanjivati dozu istovremeno primijenjenog antiepileptičkog lijeka (lijekova). U dodatnoj terapiji, budući da je ukupno opterećenje pacijenta antiepileptičkim lijekovima povećano, može biti potrebno smanjiti dozu istovremeno primijenjenog antiepileptičkog lijeka (lijekova) i/ili sporije povećavati dozu EXMALA (vidjeti dio 4.5.).

##### **Terapijsko praćenje lijeka**

Terapijski efekt okskarbazepina se u prvom redu ostvaruje putem aktivnog metabolita, 10-monohidroksi derivata okskarbazepina (MHD) (vidjeti dio 5.).

Praćenje nivoa okskarbazepina ili MHD-a u plazmi nije rutinski opravdano. Međutim, može biti korisno u situacijama gdje se očekuje promjena u klirensu MHD-a (vidjeti dio 4.4.). U takvim situacijama, doza EXMALA se može prilagoditi (temeljem plazmatskih nivoa izmjerenih 2-4 sata nakon doze), na taj način da se vršni nivoi MHD-a u plazmi održe <35 mg/L.

## Odrasli

### *Monoterapija*

#### **Preporučena početna doza**

Primjenu EXMALA bi trebalo započeti s dozom od 600 mg/dan (8-10 mg/kg/dan), koja se daje u dvije podijeljene doze.

#### **Doza održavanja**

Ako je klinički indicirano, doza se može povećavati s maksimalnim porastima od 600 mg/dan, u otprilike sedmičnim intervalima od početne doze, dok se ne postigne željeni klinički odgovor.

Terapijski efekti su uočeni pri dozama u rasponu od 600 mg/dan do 2400 mg/dan.

Kontrolirana monoterapijska ispitivanja u pacijenata koji u tom periodu nisu primjenjivali antiepileptičke lijekove, pokazala su da je 1200 mg/dan djelotvorna doza. Međutim, doza od 2400 mg/dan se pokazala djelotvornom u refraktornijih pacijenata, koji su bili prebačeni s drugih antiepileptičkih lijekova na monoterapiju s okskarbazepinom.

#### **Maksimalna preporučena doza**

U kontroliranim bolničkim uvjetima, povećanja doze do 2400 mg/dan, ostvarena su kroz period od 48 sati.

### *Dodatna terapija*

#### **Preporučena početna doza**

Primjenu EXMALA bi trebalo započeti s dozom od 600 mg/dan (8-10 mg/kg/dan), koja se daje u dvije podijeljene doze.

#### **Doza održavanja**

Ako je klinički indicirano, doza se može povećavati s maksimalnim porastima od 600 mg/dan, u otprilike sedmičnim intervalima od početne doze, dok se ne postigne željeni klinički odgovor.

Terapijski odgovori su uočeni pri dozama u rasponu od 600 mg/dan do 2400 mg/dan.

#### **Maksimalna preporučena doza**

Dnevne doze od 600 do 2400 mg/dan pokazale su djelotvornost u kontroliranom istraživanju dodatne terapije, mada većina pacijenata nije mogla podnijeti dozu od 2400 mg/dan bez smanjenja doze istovremeno primijenjenog antiepileptičkog lijeka, uglavnom zbog neželjenih događaja povezanih s CNS-om. Dnevne doze iznad 2400 mg/dan, nisu bile sistemski ispitivane u kliničkim istraživanjima.

### Starije osobe (65 ili više godina)

Ne zahtijevaju se posebne dozne preporuke u starijih pacijenata, jer se terapijske doze individualno prilagođavaju. Dozna podešavanja se preporučuju u starijih pacijenata s bubrežnim oštećenjem (klirens kreatinina <30 ml/min) (vidjeti ispod navedene informacije o doziranju u pacijenata s bubrežnim oštećenjem).

Pažljivo praćenje nivoa natrija, zahtijeva se u pacijenata s rizikom od hiponatrijemije (vidjeti dio 4.4.).

### Pacijenti s jetrenim oštećenjem

Nije potrebno podešavanje doze u pacijenata s blagim do umjerenim jetrenim oštećenjem. Okskarbazepin nije ispitivan u pacijenata s teškim jetrenim oštećenjem, te je zbog toga potreban oprez pri doziranju pacijenata s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.2.).

### Pacijenti s bubrežnim oštećenjem

U pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min), liječenje EXMALOM trebalo bi započeti s polovinom uobičajene početne doze (300 mg/dan), a potom dozu povećavati u intervalima od najmanje 7 dana, kako bi se ostvario željeni klinički odgovor (vidjeti dio 5.2.).

Povećanje doze u pacijenata s bubrežnim oštećenjem može zahtijevati pažljiviji nadzor.

### Pedijatrijska populacija

#### **Preporučena početna doza**

U monoterapiji i dodatnoj terapiji, primjenu EXMALA bi trebalo započeti s dozom od 8 do 10 mg/kg/dan, koja se daje u dvije podijeljene doze.

#### **Doza održavanja**

U istraživanjima dodatne terapije, doza održavanja od 30 do 46 mg/kg/dan, ostvarena kroz period od dvije sedmice, pokazala se djelotvornom i dobro podnošenom u djece.

Terapijski efekti su uočeni pri srednjoj dozi održavanja od oko 30 mg/kg/dan.

#### **Maksimalna preporučena doza**

Ako je klinički indicirano, doza se može povećavati s maksimalnim porastima od 10 mg/kg/dan, u otprilike sedmičnim intervalima od početne doze, dok se ne postigne željeni klinički odgovor, pri čemu maksimalna doza iznosi 46 mg/kg/dan (vidjeti dio 5.2.).

EXMAL se preporučuje za primjenu u djece u dobi od 6 ili više godina. Sigurnost i efikasnost okskarbazepina, evaluirani su u kontroliranim kliničkim ispitivanjima, koja su uključivala oko 230 djece mlađe od 6 godina (naniže do 1 mjeseca). EXMAL se ne preporučuje djeci mlađoj od 6 godina, s obzirom da njegova sigurnost i efikasnost nisu dokazane na adekvatan način.

Sve iznad navedene preporuke o doziranju (odrasli, starije osobe i djeca), temelje se na dozama proučavanim u kliničkim ispitivanjima za sve dobne grupe. Međutim, niže početne doze mogu se razmotriti gdje je to odgovarajuće.

### Način primjene

EXMAL tablete imaju diobenu crtu koja omogućuje dijeljenje tableta na pola, radi olakšavanja gutanja ili u svrhu doziranja (ostvarivanje doze od 150 mg).

EXMAL tablete se mogu primjenjivati uz hranu ili bez hrane.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na aktivnu supstancu, na eslikarbazepin, ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni

##### Preosjetljivost

Nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljene su reakcije preosjetljivosti tipa I (neposredna ili rana preosjetljivost), koje uključuju osip, svrbež, urtikariju, angioedem i izvještaje o anafilaksi. Slučajevi anafilakse i angioedema koji je zahvatao grlo, glasnice, usne i očne kapke, zabilježeni su u pacijenata nakon primjene prve doze ili slijedećih doza okskarbazepina. Ako se u pacijenta razviju ove reakcije tokom liječenja EXMALOM, trebalo bi prekinuti primjenu lijeka i započeti alternativno liječenje.

Pacijente koji su imali reakcije preosjetljivosti na karbamazepin, trebalo bi informirati da se u oko 25-30% njih mogu javiti reakcije preosjetljivosti (npr. teške kožne reakcije) uz primjenu okskarbazepina (vidjeti dio 4.8.).

Reakcije preosjetljivosti, uključujući i reakcije preosjetljivosti koje zahvaćaju više organa (multiorganske), mogu se također javiti u pacijenata bez anamneze preosjetljivosti na karbamazepin. Takve reakcije mogu zahvatiti kožu, jetru, krvni i limfni sistem ili druge organe, bilo pojedinačno ili zajedno u kontekstu sistemske reakcije (vidjeti dio 4.8.). Općenito, ako se jave znaci i simptomi koji upućuju na reakcije preosjetljivosti, primjenu okskarbazepina bi trebalo odmah prekinuti.

##### Dermatološki efekti

U povezanosti s primjenom okskarbazepina, u vrlo rijetkim slučajevima su prijavljene ozbiljne dermatološke reakcije, uključujući i Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu (Lyellov sindrom) i multififormni eritem. Pacijentima s ozbiljnim dermatološkim reakcijama može biti potrebna hospitalizacija, s obzirom da ta stanja mogu biti opasna po život, a veoma rijetko i fatalna. Slučajeva povezanih s okskarbazepinom, bilo je i u djece i u odraslih. Srednje vrijeme do početka reakcija iznosilo je 19 dana. Prijavljeno je i nekoliko izoliranih slučajeva recidiva ozbiljne kožne reakcije, pri ponovnom pokušaju primjene okskarbazepina. Pacijente u kojih se razvije kožna reakcija uz okskarbazepin trebalo bi promptno evaluirati, a primjenu okskarbazepina odmah obustaviti, osim ukoliko je jasno da osip nije povezan s lijekom. U slučaju prekida liječenja, potrebno je razmotriti zamjenu okskarbazepina s drugom antiepileptičkom terapijom, kako bi se izbjegli napadi uslijed ustezanja od lijeka. Okskarbazepin se ne bi trebao ponovno primijeniti u pacijenata u kojih je liječenje prekinuto zbog reakcije preosjetljivosti (vidjeti dio 4.3.).

##### HLA-B\*1502 alel - u Han Kineza, Tajlandana i drugih azijskih populacija

Pokazalo se da su nosioci HLA-B\*1502 alela, u Han Kineza i u osoba porijeklom s Tajlanda, jako povezani s rizikom od razvoja teških kožnih reakcija, koje su poznate kao Stevens-Johnsonov sindrom (SJS)/toksična epidermalna nekroliza (TEN), kada su liječeni karbamazepinom. Hemijska struktura okskarbazepina je slična karbamazepinu, te postoji mogućnost da su pacijenti, koji su nosioci HLA-B\*1502 alela, izloženi i riziku od SJS/TEN uz terapiju s okskarbazepinom. Postoje izvjesni podaci koji sugeriraju da takva povezanost postoji za okskarbazepin. Prevalenca HLA-B\*1502 nosioca u Han Kineza i Tajlandana, iznosi oko 10%. Kad god je to moguće, u ovih osoba bi trebalo izvršiti analitički pregled (skrining) na taj alel, prije početka liječenja karbamazepinom ili hemijski srodnom aktivnom supstancom. Ako je u osoba ovog porijekla test na HLA-B\*1502 alel pozitivan, primjena okskarbazepina može se razmotriti ukoliko se smatra da dobiti nadilaze rizike.

Zbog prevalencije ovog alela u drugim azijskim populacijama (npr. iznad 15% u Filipinaca i Malezijaca), može se razmotriti genetsko testiranje rizičnih populacija na prisustvo HLA-B\*1502.

Prevalenca HLA-B\*1502 alela, zanemariva je u npr. Europljana, Afrikanaca, odabranih populacija Hispanika, te Japanaca i Korejaca (<1%).

Učestalosti alela odnose se na procent hromosoma u populaciji koja nosi navedeni alel. Budući da osoba nosi dvije kopije svakog hromosoma, a čak i jedna kopija HLA-B\*1502 alela može biti dovoljna

da se poveća rizik od Stevens-Johnsonovog sindroma (SJS), procent pacijenata koji bi mogli biti izloženi riziku, gotovo je dvostruko veći od učestalosti alela.

#### HLA-A\*3101 alel - Europljani i japanske populacije

Postoje neki podaci koji sugeriraju da je HLA-A\*3101 povezan s povećanim rizikom od razvoja kožnih neželjenih reakcija izazvanih karbamazepinom, uključujući i Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), lijekom uzrokovan osip praćen eozinofilijom (DRESS) ili manje tešku, akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP) i makulopapularni osip, u osoba europskog porijekla i u Japanaca.

Učestalost HLA-A\*3101 alela široko varira između etničkih populacija. HLA-A\*3101 alel ima prevalencu od 2 do 5% u europskim populacijama, a oko 10% u japanskoj populaciji.

Prisustvo HLA-A\*3101 alela može povećati rizik od kožnih reakcija izazvanih karbamazepinom (uglavnom manje teških), s 5,0% u općoj populaciji na 26,0% među osobama europskog porijekla, dok njegovo odsustvo može smanjiti rizik s 5,0% na 3,8%.

#### HLA-A\*3101 alel - druge populacije

Procjenjuje se da je učestalost ovog alela manja od 5% u većem dijelu australskih, azijskih, afričkih i sjevernoameričkih populacija, uz neke iznimke unutar raspona od 5 do 12%. Učestalost iznad 15% je procijenjena u nekim etničkim grupama u Južnoj Americi (Argentina i Brazil), Sjevernoj Americi (SAD Navaho i Sijuks, te Meksiko Sonora Seri) i Južnoj Indiji (Tamil Nadu), te između 10% i 15% u drugim nativnim etničkim grupama tih istih regija.

Učestalosti alela odnose se na procent hromosoma u populaciji koja nosi navedeni alel. Budući da osoba nosi dvije kopije svakog hromosoma, a čak i jedna kopija HLA-A\*3101 alela može biti dovoljna da se poveća rizik od Stevens-Johnsonovog sindroma (SJS), procent pacijenata koji bi mogli biti izloženi riziku, gotovo je dvostruko veći od učestalosti alela.

Nema dovoljno podataka koji podržavaju preporuku za analitički pregled (skrining) na HLA-A\*3101 alel, prije početka liječenja karbamazepinom ili hemijski srodnim spojevima.

Ako se za pacijente europskog ili japanskog porijekla zna da su pozitivni na HLA-A\*3101 alel, primjena karbamazepina ili hemijski srodnih spojeva može se razmotriti, ako se smatra da dobiti premašuju rizike.

#### Ograničenje genetičkog skrininga

Rezultati genetičkog skrininga, nikada ne mogu zamijeniti odgovarajući klinički nadzor i zbrinjavanje pacijenta. U mnogih pacijenata azijskog porijekla, koji su pozitivni na HLA-B\*1502 i liječeni okskarbazepinom, neće se razviti SJS/TEN, dok se u pacijenata negativnih na HLA-B\*1502 bilo kojeg etničkog porijekla, SJS/TEN ipak može razviti. Isto se odnosi na HLA-A\*3101, s obzirom na rizik od SJS-a, TEN-a, DRESS-a, AGEP-a ili od makulopapularnog osipa. Razvoj teških kožnih neželjenih reakcija i obolijevanje od istih uslijed drugih mogućih faktora, poput AED doze, suradljivosti, konkomitantnih lijekova, komorbiditeta i nivoa dermatološkog praćenja, nisu istraživani.

#### Informacije za zdravstvene radnike

Ako se provodi testiranje na prisutnost alela HLA-B\*1502, preporučuje se "HLA-B\*1502 genotipiziranje" visoke rezolucije. Test je pozitivan ako se otkrije jedan ili dva HLA-B\*1502 alela, a negativan je ako se ne otkrije niti jedan HLA-B\*1502 alel. Slično tome, ako se provodi testiranje na prisutnost alela HLA-A\*3101, preporučuje se "HLA-A\*3101 genotipiziranje" visoke rezolucije. Test je pozitivan ako se otkrije jedan ili dva HLA-A\*3101 alela, a negativan je ako se ne otkrije niti jedan HLA-A\*3101 alel.

### Rizik od pogoršanja napada

Rizik od pogoršanja napada zabilježen je uz primjenu okskarbazepina. Rizik od pogoršanja napada uočen je naročito u djece, mada se može javiti i u odraslih. U slučaju pogoršanja napada, potrebno je prekinuti primjenu okskarbazepina.

### Hiponatrijemija

Nivoi natrija u serumu ispod 125 mmol/l, obično asimptomatski i bez potrebe za prilagođavanjem terapije, uočeni su u do 2,7% pacijenata liječenih okskarbazepinom. Iskustva iz kliničkih ispitivanja su pokazala, da su se serumski nivoi natrija normalizirali nakon smanjenja doze ili prekida primjene okskarbazepina, ili nakon konzervativnog liječenja pacijenta (npr. ograničeni unos tečnosti). U pacijenata s već postojećim bubrežnim stanjima povezanim s niskim nivoima natrija (npr. sindrom sličan neodgovarajućem izlučivanju ADH-a), ili u pacijenata koji se istovremeno liječe lijekovima koji snižavaju natrij (npr. diuretici, dezmozpresin), kao i nesteroidnim antiinflamatornim/protuupalnim lijekovima (npr. indometacin), trebalo bi izmjeriti serumske nivoe natrija prije početka terapije okskarbazepinom. Potom, serumske nivoe natrija bi trebalo izmjeriti otprilike dvije sedmice nakon početka primjene lijeka, a zatim u mjesečnim intervalima tokom prva tri mjeseca liječenja, ili prema kliničkoj potrebi. Ovi faktori rizika mogu se posebno ticati starijih osoba. U pacijenata koji se liječe okskarbazepinom, a trebaju započeti terapiju s lijekovima koji snižavaju natrij, trebalo bi slijediti isti metod za kontrole natrija. Općenito, ako se klinički simptomima koji upućuju na hiponatrijemiju jave tokom terapije okskarbazepinom (vidjeti dio 4.8.), može se razmotriti mjerenje serumskog natrija. U ostalih pacijenata, serumski nivoi natrija mogu se određivati kao sastavni dio rutinskih laboratorijskih pretraga.

Svi pacijenti sa srčanom insuficijencijom i sekundarnim zatajenjem srca, trebali bi redovno mjeriti tjelesnu težinu, da bi se otkrila pojava retencije tečnosti. U slučaju da dođe do retencije tečnosti ili pogoršanja srčanog stanja, trebalo bi provjeriti nivoe natrija u serumu. Ako se hiponatrijemija ustanovi, ograničen unos tečnosti je važna protumjera. Budući da okskarbazepin može, mada vrlo rijetko, dovesti do oštećenja srčane provodljivosti, pacijente koji već imaju smetnje provodljivosti (npr. atrioventrikularni blok, aritmiju), trebalo bi pažljivo pratiti.

### Hipotireoidizam

Hipotireoidizam je neželjena reakcija (s "manje čestom" učestalošću, vidjeti dio 4.8.) na okskarbazepin. S obzirom na važnost hormona štitnjače za razvoj djeteta nakon rođenja, preporučuje se praćenje funkcije štitnjače u pedijatrijskoj populaciji, u toku liječenja okskarbazepinom.

### Jetrena funkcija

Zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi hepatitisa, koji su u većini slučajeva imali povoljan ishod. Ako se sumnja na događaj povezan s jetrom, trebalo bi evaluirati funkciju jetre, te po potrebi razmotriti prekid liječenja EXMALOM. Neophodan je oprez pri liječenju pacijenata s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2.)

### Bubrežna funkcija

U pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min), liječenje okskarbazepinom zahtijeva oprez, posebno u odnosu na početnu dozu lijeka, kao i na titraciju doze prema gore. Može se razmotriti mjerenje plazmatskog nivoa MHD-a (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2.)

### Hematološki efekti

Nakon stavljanja lijeka u promet, uočeni su vrlo rijetki slučajevi agranulocitoze, aplastične anemije i pancitopenije, u pacijenata liječenih okskarbazepinom (vidjeti dio 4.8.).

Ako se pojave bilo kakvi dokazi o značajnoj depresiji koštane srži, trebalo bi razmotriti prekid primjene lijeka.

#### Suicidalno ponašanje

Suicidalne ideje i ponašanje zabilježeni su u pacijenata liječenih antiepileptičkim lijekovima unutar nekoliko indikacija. Meta-analize randomiziranih, placebom kontroliranih ispitivanja antiepileptičkih lijekova, također su pokazale malo povećan rizik od suicidalnih ideja i ponašanja. Mehanizam ovog rizika nije poznat, a dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika zbog okskarbazepina.

Prema tome, pacijente bi trebalo nadzirati na znakove suicidalnih ideja i ponašanja, a trebao bi se razmotriti i odgovarajući tretman. Pacijente (i osobe koje se o njima brinu) bi trebalo obavijestiti da potraže medicinski savjet, ukoliko se jave znaci suicidalnih ideja i/ili ponašanja.

#### Hormonski kontraceptivi

Pacijentice reproduktivne dobi treba upozoriti da istovremena primjena EXMALA s hormonskim kontraceptivima može tu vrstu kontracepcije učiniti neefikasnom (vidjeti dio 4.5.). Preporučuju se dodatni, nehormonski oblici kontracepcije, za vrijeme primjene EXMALA.

#### Alkohol

Treba primijeniti oprez ako se alkohol uzima u kombinaciji s EXMALOM, zbog mogućeg dodatnog sedativnog efekta.

#### Prekid liječenja

Kao i kod ostalih antiepileptičkih lijekova, primjenu EXMALA trebalo bi postepeno ukidati, kako bi se smanjila mogućnost povećane učestalosti napada.

#### Praćenje nivoa lijeka u plazmi

Iako su korelacije, između doziranja i plazmatskih nivoa okskarbazepina, kao i između plazmatskih nivoa i kliničke efikasnosti ili podnošljivosti, relativno beznačajne, praćenje nivoa lijeka u plazmi može biti korisno u sljedećim situacijama u svrhu isključivanja nesuradljivosti, ili u situacijama gdje se očekuje promjena u klirensu MHD-a, uključujući i,

- promjene u bubrežnoj funkciji (vidjeti bubrežno oštećenje u dijelu 4.2.);
- trudnoću (vidjeti dijelove 4.6. i 5.);
- istovremenu primjenu lijekova koji induciraju jetrene enzime (vidjeti dio 4.5.).

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Indukcija enzima

Okskarbazepin i njegov farmakološki aktivni metabolit (monohidroksi derivat, MHD), slabi su *in vitro* i *in vivo* induktori citohrom P450 enzima CYP3A4 i CYP3A5, koji su odgovorni za metabolizam vrlo velikog broja lijekova, poput imunosupresiva (npr. ciklosporin, takrolimus), oralnih kontraceptiva (vidjeti ispod) i nekih drugih antiepileptičkih lijekova (npr. karbamazepin), što rezultira sniženom plazmatskom koncentracijom tih lijekova (vidjeti tabelu ispod, koja sažeto prikazuje rezultate s ostalim antiepileptičkim lijekovima).

*In vitro*, okskarbazepin i MHD su slabi induktori UDP-glukuronil-transferaza (efekti na specifične enzime u ovoj porodici nisu poznati). Stoga, okskarbazepin i MHD *in vivo* mogu imati mali inducirajući efekt na metabolizam lijekova, koji se uglavnom eliminiraju konjugacijom putem UDP-glukuronil-transferaza. Pri započinjanju liječenja okskarbazepinom ili pri promjeni doze, mogu biti potrebne 2 do 3 sedmice da se dosegne novi nivo indukcije.

U slučaju prekida liječenja okskarbazepinom, temeljem kliničkog nadziranja i/ili praćenja nivoa lijeka u plazmi, trebalo bi donijeti odluku o tome da li je potrebno smanjiti dozu istovremeno primjenjivanih lijekova. Indukcija će vjerovatno postepeno opadati, kroz period od 2 do 3 sedmice nakon prekida liječenja.

Hormonski kontraceptivi: okskarbazepin je pokazao uticaj na dvije komponente oralnih kontraceptiva, etinilestradiol (EE) i levonorgestrel (LNG). Srednje vrijednosti površine ispod krivulje (AUC) za EE i LNG, smanjene su za 48-52%, odnosno, za 32-52%. Stoga, istovremena primjena okskarbazepina s hormonskim kontraceptivima može te kontraceptive učiniti neefikasnim (vidjeti dio 4.4.). Trebalo bi primijeniti drugu pouzdanu metodu kontracepcije.

#### Inhibicija enzima

Okskarbazepin i MHD inhibiraju CYP2C19. Prema tome, kada se istovremeno primjenjuju visoke doze okskarbazepina s lijekovima koji se uglavnom metaboliziraju putem CYP2C19 (npr. fenitoin), mogu se javiti interakcije. Plazmatski nivoi fenitoina bili su povišeni do 40%, kada je okskarbazepin primjenjivan u dozama većim od 1.200 mg/dan (vidjeti tabelu ispod, koja sažeto prikazuje rezultate s ostalim antikonvulzivima). U tom slučaju, može biti potrebno smanjenje doze istovremeno primijenjenog fenitoina (vidjeti dio 4.2.).

#### Antiepileptički lijekovi i lijekovi koji induciraju enzime

Potencijalne interakcije između okskarbazepina i drugihantiepileptičkih lijekova procjenjivane su u kliničkim studijama. Efekt tih interakcija na srednje AUC i  $C_{min}$  vrijednosti, sažeto je prikazan u slijedećoj tabeli.

#### Sažetak interakcija antiepileptičkih lijekova s okskarbazepinom

Antiepileptički lijek	Uticaj okskarbazepina na antiepileptički lijek	Uticaj antiepileptičkog lijeka na MHD
Istovremena primjena	Koncentracija	Koncentracija
Karbamazepin	0-22% smanjenje (30% povećanje karbamazepin-epoksida)	40% smanjenje
Klobazam	Nije ispitivan	Nema uticaja
Felbamat	Nije ispitivan	Nema uticaja
Lamotrigin	Nema uticaja	Nema uticaja
Fenobarbiton	14-15% povećanje	30-31% smanjenje
Fenitoin	0-40% povećanje	29-35% smanjenje
Valproatna kiselina	Nema uticaja	0-18% smanjenje

Jaki induktori citohrom P450 enzima i/ili UGT (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin i fenobarbiton), pokazali su da smanjuju plazmatske/serumske nivoe MHD-a (29-49%) u odraslih. U djece u dobi od 4 do 12 godina, MHD klirens se povećavao za otprilike 35%, uz primjenu jednog od tri antiepileptička lijeka koji induciraju enzime, pri poređenju s monoterapijom. Istovremena primjena okskarbazepina i lamotrigina, povezana je s povećanim rizikom od neželjenih događaja (mučnina, pospanost, omaglica i glavobolja). Kada se jedan ili više antiepileptičkih lijekova primjenjuje istovremeno s okskarbazepinom, može se razmotriti pažljivo podešavanje doze i/ili praćenje plazmatskog nivoa, od slučaja do slučaja, a posebno u pedijatrijskih pacijenata koji se istovremeno liječe lamotriginom.

Nije uočena autoindukcija s okskarbazepinom.



### Interakcije s drugim lijekovima

Cimetidin, eritromicin, viloksazin, varfarin i dekstropropoksifen, nisu imali učinak na farmakokinetiku MHD-a.

Interakcija između okskarbazepina i inhibitora MAO je teoretski moguća, temeljem strukturalnog odnosa između okskarbazepina i tricikličkih antidepresiva.

Pacijenti liječeni tricikličkim antidepresivima bili su uključeni u klinička ispitivanja, u kojima nisu uočene klinički relevantne interakcije.

Kombinacija litija i okskarbazepina može uzrokovati pojačanu neurotoksičnost.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene reproduktivne dobi i mjere kontracepcije

Primjena okskarbazepina može imati za posljedicu zatajenje terapijskog efekta oralnih kontraceptiva koji sadrže etinilestradiol (EE) i levonorgestrel (LNG) (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.). Žene reproduktivne dobi trebalo bi savjetovati da primjenjuju jako efikasnu kontracepciju (prednost se daje nehormonalnoj kontracepciji; npr. intrauterini implant), za vrijeme liječenja EXMALOM.

### Trudnoća

#### *Rizik povezan uz epilepsiju i antiepileptičke lijekove, općenito*

U liječenoj populaciji, porast malformacija je zabilježen uz politerapiju, posebno uz politerapiju koja uključuje valproat.

Pored toga, klinički efikasna antiepileptička terapija se ne smije prekidati, jer je pogoršanje bolesti štetno i za majku i za plod.

#### *Rizik povezan uz okskarbazepin*

Postoji umjeren broj podataka o trudnicama (300-1000 ishoda trudnoće). Međutim, podaci o kongenitalnim malformacijama u povezanosti s okskarbazepinom su ograničeni. Nema povećanja ukupne stope malformacija uz okskarbazepin, pri poređenju sa stopom koja je uočena u općoj populaciji (2-3%). Pa ipak, umjeren teratogeni rizik ne može se u potpunosti isključiti, kad se uzme u obzir ova količina podataka.

Potrebno je razmotriti sljedeće:

- Ako pacijentica koja se liječi okskarbazepinom zatrudni ili namjerava zatrudnjeti, primjenu ovog lijeka trebalo bi pažljivo ponovo evaluirati. Trebale bi se primijeniti minimalne djelotvorne doze. Prednost bi trebalo dati monoterapiji, kad god je to moguće, barem za vrijeme prva tri mjeseca trudnoće;
- Tokom trudnoće, efikasno antiepileptičko liječenje okskarbazepinom ne smije se prekidati, jer je pogoršanje bolesti štetno i za majku i za plod.

#### *Praćenje i prevencija*

Neki antiepileptički lijekovi mogu pridonijeti deficitu folne kiseline, što je potencijalni doprinosni faktor za nastanak abnormalnosti fetusa. Primjena folne kiseline se preporučuje, prije i tokom trudnoće. Kako efikasnost ove suplementacije nije dokazana, specifičnu antenatalnu dijagnostiku trebalo bi ponuditi, čak i ženama koje primjenjuju nadomjesnu terapiju s folnom kiselinom.

Podaci dobiveni od ograničenog broja žena, ukazuju da se plazmatski nivoi aktivnog metabolita okskarbazepina, 10-monohidroksi derivata (MHD), mogu postepeno smanjivati tokom trudnoće. Preporučuje se pažljivo praćenje kliničkog odgovora u žena koje se liječe okskarbazepinom tokom trudnoće, kako bi se osiguralo održavanje odgovarajuće kontrole napada. Trebalo bi razmotriti

određivanje promjena u plazmatskim koncentracijama MHD-a. Ako su doze lijeka tokom trudnoće bile povećavane, može se razmisliti i o praćenju plazmatskih nivoa MHD-a nakon porođaja.

#### *U novorođenčeta*

Zabilježeni su poremećaji krvarenja u novorođenčadi, uz antiepileptičke lijekove koji su jetreni induktori. Iz predostrožnosti, vitamin K<sub>1</sub> bi trebalo davati trudnicama kao preventivnu mjeru tokom posljednjih sedmica trudnoće, kao i novorođenim bebama.

#### Dojenje

Okskarbazepin i njegov aktivni metabolit (MHD) se izlučuju u humano majčino mlijeko. Ustanovljeno je da odnos njihove koncentracije u mlijeku i u plazmi iznosi 0,5. Nije poznato kakav efekt okskarbazepin ima na dojenče. Stoga se ne preporučuje primjena EXMALA tokom dojenja.

#### Plodnost

Ne postoje podaci o uticaju na plodnost u ljudi.

U štakora, okskarbazepin nije ispoljavao efekte na plodnost. U ženki štakora, pri dozama MHD-a usporedivim s dozama u ljudi, uočeni su efekti na reproduktivne parametre (vidjeti dio 5.3.).

#### **4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama**

▲ Trigonik, lijek sa snažnim uticajem na psihofizičke sposobnosti (zabrana upravljanja motornim vozilima i mašinama).

Neželjene reakcije poput omaglice, pospanosti, ataksije, diplopije, zamagljenog vida, smetnji vida, hiponatrijemije i smanjenog nivoa svijesti, zabilježene su uz primjenu okskarbazepina (za kompletnu listu neželjenih djelovanja vidjeti dio 4.8.), a posebno na početku liječenja ili u povezanosti s podešavanjima doze (učestalije tokom faze titracije doze prema gore). Stoga, pacijenti trebaju biti posebno oprezni kada upravljaju vozilima ili rukuju mašinama.

#### **4.8. Neželjena djelovanja**

##### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene neželjene reakcije su pospanost, glavobolja, omaglica, diplopija, mučnina, povraćanje i umor, a javljale su se u više od 10% pacijenata.

Sigurnosni profil se temelji na neželjenim događajima iz kliničkih ispitivanja, koja su bila povezana s primjenom okskarbazepina. Dodatno su uzeti u obzir klinički značajni izvještaji o neželjenim iskustvima pacijenata obuhvaćenih programima praćenja i iz post-marketinške prakse.

Neželjene reakcije (Tabela 1) navedene su prema MedRA klasifikaciji organskih sistema.

Unutar svakog organskog sistema neželjene reakcije su poredane prema učestalosti javljanja, pri čemu su najučestalije označene kao prve. Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane u padajućem nizu prema njihovoj ozbiljnosti. Dodatno, odgovarajuća kategorizacija učestalosti (prema konvenciji CIOMS III) navedena je za svaku neželjenu reakciju: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10.000$ ).

Tabela 1. Neželjene reakcije

<b>Poremećaji krvnog i limfnog sistema</b>	
--	--

Manje često	Leukopenija.
Rijetko	Depresija koštane srži, aplastična anemija, agranulocitoza, pancitopenija, neutropenija.
Vrlo rijetko	Trombocitopenija.
<b>Poremećaji imunološkog sistema</b>	
Rijetko	Anafilaktičke reakcije.
Vrlo rijetko	Preosjetljivost <sup>#</sup> .
<b>Endokrini poremećaji</b>	
Često	Povećanje tjelesne težine.
Manje često	Hipotireoidizam.
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
Često	Hiponatrijemija <sup>†</sup> .
Rijetko	Sindrom sličan neodgovarajućem izlučivanju ADH-a, sa znacima i simptomima letargije, mučnine, omaglice, smanjenja osmolalnosti seruma (krvi), povraćanja, glavobolje, konfuznog stanja, ili s drugim neurološkim znacima i simptomima.
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
Često	Agitacija (npr. nervoza), afektivna labilnost, konfuzno stanje, depresija, apatija.
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	
Vrlo često	Pospanost, glavobolja, omaglica.
Često	Ataksija, tremor, nistagmus, poremećaj pažnje, amnezija. Poremećaji govora (uključujući i dizatriju), koji su učestaliji tokom titracije doze okskarbazepina prema gore.
<b>Poremećaji oka</b>	
Vrlo često	Diplopija.
Često	Zamućen vid, poremećaj vida.
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
Često	Vrtoglavica (vertigo).
<b>Srčani poremećaji</b>	
Vrlo rijetko	Atrioventrikularni blok, aritmija.
<b>Vaskularni poremećaji</b>	
Manje često	Hipertenzija.
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	
Vrlo često	Povraćanje, mučnina.
Često	Proljev, bol u truhu, zatvor.
Vrlo rijetko	Pankreatitis i/ili povećanje lipaze i/ili amilaze.

<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>	
Vrlo rijetko	Hepatitis.
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Često	Osip, alopecija, akne.
Manje često	Urtikarija.
Rijetko	Osip uzrokovan lijekom i praćen eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP).
Vrlo rijetko	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), angioedem, multififormni eritem (vidjeti dio 4.4.).
<b>Mišićno-koštani poremećaji, poremećaji vezivnog tkiva i kostiju</b>	
Rijetko	Postoje izvještaji o smanjenoj mineralnoj gustoći kostiju, osteopeniji, osteoporozu i prijelomima kostiju, u pacijenata na dugoročnom liječenju okskarbazepinom. Nije identificiran mehanizam uticaja okskarbazepina na metabolizam kostiju.
Vrlo rijetko	Sistemska lupus eritematozus.
<b>Opći poremećaji i stanja na mjestu primjene</b>	
Vrlo često	Umor.
Često	Astenija.
<b>Pretrage</b>	
Manje često	Povišeni jetreni enzimi, povišena alkalna fosfataza u krvi.
Rijetko	Smanjenje tiroksina (T4) (s nejasnim kliničkim značajem).
<b>Ozljeda, trovanje i proceduralne komplikacije</b>	
Manje često	Pad.

#### Opis odabranih neželjenih reakcija

#Preosjetljivost (uključujući i preosjetljivost koja zahvata više organa), koju karakteriziraju pojave poput osipa, vrućice. Mogu biti zahvaćeni i drugi organi i organski sistemi, poput krvnog i limfnog sistema (npr. eozinofilija, trombocitopenija, leukopenija, limfadenopatija, splenomegalija), jetre (npr. hepatitis, poremećeni laboratorijski nalazi funkcija jetre), mišića i zglobova (npr. otjecanje zglobova, mialgija, artralgija), nervnog sistema (npr. hepatska encefalopatija), bubrega (npr. zatajenje bubrega, intersticijalni nefritis, proteinurija), pluća (npr. plućni edem, astma, bronhospazam, intersticijalna bolest pluća, dispneja), te angioedema.

†Nivoi natrija u serumu ispod 125 mmol/l su primijećeni u do 2,7% pacijenata liječenih okskarbazepinom, s učestalošću - često (vidjeti dio 4.4.). U većini slučajeva hiponatrijemija je asimptomatska, i ne zahtijeva prilagođavanje terapije.

Vrlo rijetko hiponatrijemija je povezana sa znacima i simptomima kao što su: napadi, encefalopatija, smanjen nivo svijesti, konfuzija (vidjeti također Poremećaji nervnog sistema, za dalja neželjena djelovanja), poremećaji vida (npr. zamućen vid), hipotireoidizam, povraćanje i mučnina. Niski nivoi natrija u serumu uglavnom su se javljali tokom prvih 3 mjeseca liječenja okskarbazepinom, iako je bilo

pacijenata koji su po prvi put razvili nivo serumskog natrija <125 mmol/l i više od godinu dana nakon početka terapije (vidjeti dio 4.4.).

#### Pedijatrijska populacija

Općenito, sigurnosni profil u djece je sličan uočenom u odraslih (vidjeti dio 5.1.).

#### **Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka**

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa dobiti/rizika pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa dobiti/rizika i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mlađenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### **4.9. Predoziranje**

Prijavljeni su izolirani slučajevi predoziranja. Maksimalna uzeta doza iznosila je otprilike 48.000 mg.

#### **Simptomi**

Stanja balansa elektrolita i tečnosti: hiponatrijemija.

Poremećaji oka: diplopija, mioza, zamagljen vid.

Gastrointestinalni poremećaji: mučnina, povraćanje, hiperkinezija.

Opći poremećaji i stanja na mjestu primjene: umor.

Pretrage: depresija brzine respiracije, produžen QTc interval.

Poremećaji nervnog sistema: omamljenost i pospanost, omaglica, ataksija i nistagmus, tremor, poremećaji u koordinaciji (abnormalna koordinacija), konvulzija, glavobolja, koma, gubitak svijesti, diskinezija.

Psihijatrijski poremećaji: agresija, agitacija, konfuzno stanje.

Vaskularni poremećaji: hipotenzija.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji: dispneja.

#### **Tretman**

Nema specifičnog antidota. Po potrebi bi trebalo primijeniti simptomatsko i suportivno liječenje. Potrebno je razmotriti uklanjanje lijeka ispiranjem želuca i/ili inaktivaciju primjenom aktivnog ugljena.

## **5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE**

### **5.1. Farmakodinamičke karakteristike**

Farmakoterapijska grupa: Antiepileptici. ATC kod: N03AF02.

## Farmakodinamički efekti

Farmakološka aktivnost okskarbazepina se primarno odvija preko metabolita (MHD) (vidjeti dio 5.2.). Smatra se da se mehanizam djelovanja okskarbazepina i MHD-a uglavnom temelji na blokadi voltažno-osjetljivih natrijevih kanala, što rezultira stabilizacijom hiperekscitiranih neuralnih membrana, inhibicijom ponavljajućeg neuronskog podraživanja (paljenja), te smanjenjem širenja sinaptičkih impulsa. Povrh toga, povećano provođenje kalija i modulacija visoko-voltažnih aktiviranih kanala kalcija, može također pridonijeti antikonvulzivnim efektima lijeka. Nisu pronađene značajne interakcije s neurotransmiterima mozga ili s mjestima modulatorskih receptora.

Okskarbazepin i njegov aktivni metabolit (MHD) su potentni i djelotvorni antikonvulzivi u životinja. Oni su štitili glodavce od generaliziranih toničko-kloničkih napada, a u manjoj mjeri i od kloničkih napada, a prekidali su ili smanjivali učestalost kronično-ponavljajućih parcijalnih napada u Rhesus majmuna s aluminijskim implantima. Nije primijećena tolerancija (npr. smanjenje antikonvulzivne aktivnosti) u odnosu na toničko-kloničke napade u miševa i štakora, koji su dnevno tretirani s okskarbazepinom ili MHD-om tokom 5 dana, odnosno, tokom 4 sedmice.

Prospektivno, otvoreno, multicentrično ispitivanje, bez uspoređivanja, zasnovano na promatranju nakon stavljanja lijeka u promet, provedeno je u Indiji i trajalo je 24 sedmice. Od ukupno 816 ispitivanih pacijenata, 265 je bilo iz pedijatrijske populacije (u dobi od 1 mjesec do 19 godina) s generaliziranim tonično-kloničnim napadima (bilo sekundanim ili primarnim), koji su primali monoterapiju s okskarbazepinom. Početna doza za sve pacijente starije od 6 godina bila je 8-10 mg/kg/dan, a davana je u dvije podijeljene doze. Za 27 subjekata u dobi od 1 mjesec do 6 godina, raspon početne doze bio je 4,62-27,27 mg/kg/dan, a raspon doze održavanja bio je 4,29-30,00 mg/kg/dan. Primarni ishod bila je redukcija frekvencije napada, u odnosu na početnu u 24. sedmici. U grupi pacijenata u dobi od 1 mjesec do 6 godina (n=27), frekvencija napada se promijenila s 1 (raspon (1-12) na 0 (0-2)). U dobnoj grupi 7 do 12 godina (n=77), frekvencija napada se promijenila s 1 (1-22) na 0 (0-1), dok se u dobnoj grupi od 13 do 19 godina (n=152) frekvencija promijenila s 1 (1-32) na 0 (0-3). Nisu identificirane specifične zabrinutosti vezane za sigurnost u pedijatrijskih pacijenata. Podaci koji podržavaju omjer koristi i rizika iz ove studije, za djecu mlađu od 6 godina, su neuvjerljivi (vidjeti dio 4.2.).

Na osnovu podataka iz randomiziranih kontroliranih ispitivanja, primjena okskarbazepina se ne preporučuje u djece mlađe od 6 godina, s obzirom da sigurnost i efikasnost lijeka nisu adekvatno dokazane (vidjeti dio 4.2.).

## Pedijatrijska populacija

Dvije randomizirane, dvostruko-slijepe, dozno-kontrolirane studije efikasnosti (Studija 2339 i Studija 2340), provedene su u pedijatrijskih pacijenata u dobi od 1 mjesec do 17 godina (n=31 pacijent u dobi od 6 do <17 godina; n=189 pacijenata u dobi <6 godina). Dodatno, proveden je i niz otvorenih studija koja su uključivala djecu. Općenito, sigurnosni profil okskarbazepina u mlađe djece (<6 godina) bio je sličan onome u starije djece (≥6 godina). Međutim, u nekim studijama provedenim u mlađe djece (<4 godine) i starije djece (≥4 godine), primijećena je ≥5 puta veća razlika u udjelu pacijenata s konvulzijama (7,9%, naspram 1,0%) i epileptičkim statusom (5%, naspram 1%).

## **5.2. Farmakokinetičke karakteristike**

### Apsorpcija

Nakon oralne primjene, okskarbazepin se potpuno apsorpira i produženo metabolizira do njegovog farmakološki aktivnog metabolita (MHD).

Nakon primjene pojedinačne doze od 600 mg okskarbazepina, u zdravih muških dobrovoljaca, na prazan želudac, srednja vrijednost maksimalne koncentracije u plazmi ( $C_{max}$ ) MHD-a je iznosila 34  $\mu\text{mol/l}$ , s odgovarajućim srednjim vremenom za postizanje maksimalne koncentracije u plazmi ( $t_{max}$ ) od 4,5 sata.

U studiji balansa mase u ljudi, samo 2% od ukupne radioaktivnosti u plazmi bilo je uslijed nepromijenjenog okskarbazepina, otprilike 70% bilo je zbog MHD-a, a ostatak se može pripisati minornim sekundarnim metabolitima, koji su bivali brzo eliminirani.

Hrana ne utiče na brzinu i stepen apsorpcije lijeka, te se stoga okskarbazepin može primjenjivati uz hranu ili bez hrane.

#### Distribucija

Prividni volumen distribucije MHD-a iznosi 49 litara.

Aproksimativno 40% MHD-a se veže za serumske proteine, uglavnom za albumin. Ovo vezivanje je neovisno o serumskoj koncentraciji lijeka, unutar terapijski relevantnog raspona. Okskarbazepin i MHD se ne vežu za alfa-1-kiseli glikoprotein.

Okskarbazepin i MHD prolaze kroz placentarnu barijeru. Zabilježen je jedan slučaj sličnih plazmatskih koncentracija MHD-a u novorođenčeta i u majke.

## Biotransformacija

Okskarbazepin biva brzo reduciran putem citosolnih enzima jetre, u aktivni metabolit MHD, koji je prvenstveno odgovoran za farmakološki efekt okskarbazepina. MHD se dalje metabolizira putem konjugacije s glukuronskom kiselinom. Manje količine (4% doze), oksidiraju se u farmakološki neaktivni metabolit (10, 11-dihidroksi derivat, DHD).

## Eliminacija

Okskarbazepin se iz organizma odstranjuje najvećim dijelom u obliku metabolita, koji se predominantno izlučuju putem bubrega. Više od 95% doze se pojavljuje u urinu, pri čemu manje od 1% kao nepromijenjeni okskarbazepin. Manje od 4% primijenjene doze se izluči fecesom. Otprilike 80% doze se izluči u urinu u formi glukuronida MHD-a (49%) ili kao nepromijenjeni MHD (27%). Inaktivni DHD čini otprilike 3%, dok konjugati okskarbazepina čine 13% doze.

Okskarbazepin se brzo eliminira iz plazme. Vrijednosti prividnog poluživota lijeka, kreću se između 1,3 i 2,3 sata. Suprotno tome, prividni poluživot MHD-a u plazmi iznosi u prosjeku  $9,3 \pm 1,8$  sati.

## Proporcionalnost doze

Stabilne (ravnotežne) plazmatske koncentracije MHD-a, ostvaruju se unutar 2-3 dana, u pacijenata kojima se okskarbazepin davao dva puta na dan.

U stanju ravnoteže, farmakokinetika MHD-a je linearna i pokazuje doznu proporcionalnost, pri rasponu doza od 300 do 2400 mg/dan.

## Posebne populacije

### *Pacijenti s jetrenim oštećenjem*

Farmakokinetika i metabolizam okskarbazepina i MHD-a, evaluirani su u zdravih dobrovoljaca i u osoba s jetrenim oštećenjem, nakon pojedinačne oralne doze od 900 mg. Blago do umjereno jetreno oštećenje, ne utiče na farmakokinetiku okskarbazepina i MHD-a. Okskarbazepin nije ispitivan u pacijenata s teškim jetrenim oštećenjem.

### *Pacijenti s bubrežnim oštećenjem*

Postoji linearna korelacija između klirensa kreatinina i bubrežnog klirensa MHD-a. Nakon primjene pojedinačne doze od 300 mg, u pacijenata s bubrežnim oštećenjem (klirens kreatinina  $<30$  ml/min), poluživot eliminacije MHD-a je produžen za 60-90% (16 do 19 sati), s dvostrukim povećanjem vrijednosti površine ispod krivulje (AUC), pri poređenju s odraslim osobama koje imaju normalnu funkciju bubrega (10 sati).

### *Djeca*

Farmakokinetika okskarbazepina evaluirana je u kliničkim ispitivanjima s pedijatrijskim pacijentima, koji su primjenjivali okskarbazepin, u rasponu doza od 10 do 60 mg/kg/dan. Klirens MHD-a, prilagođen tjelesnoj težini, smanjuje se s približavanjem dobi i tjelesne težine djeteta odraslim osobama. Srednja vrijednost klirensa prilagođenog tjelesnoj težini, u djece od 4 do 12 godina, otprilike je 40% veća nego u odraslih. Stoga, očekuje se da izloženost ove djece MHD-u iznosi oko 2/3 izloženosti u odraslih, kada se liječe sličnom dozom koja je prilagođena tjelesnoj težini. S povećanjem tjelesne težine pacijenata u dobi od 13 ili više godina, očekuje se da klirens MHD-a prilagođen tjelesnoj težini dosegne klirens odraslih.



### *Trudnoća*

Podaci dobiveni od ograničenog broja žena, ukazuju da se plazmatski nivoi MHD-a mogu postepeno smanjivati tokom trudnoće (vidjeti dio 4.6.).

### *Stariji pacijenti*

Nakon primjene pojedinačne doze (300 mg) i višekratnih doza (600 mg/dan) okskarbazepina, u starijih dobrovoljaca (dob od 60 do 82 godine), maksimalne plazmatske koncentracije i AUC vrijednosti MHD-a bile su 30%-60% više nego u mlađih dobrovoljaca (dob od 18 do 32 godine). Usporedbe klirensa kreatinina u mlađih i starijih dobrovoljaca, ukazuju da razlika nastaje zbog smanjenog klirensa kreatinina povezanog s dobi. Nisu potrebne posebne dozne preporuke, jer se terapijske doze određuju individualno.

### *Spol*

U djece, odraslih ili u starijih osoba, nisu uočene farmakokinetičke razlike ovisne o spolu.

## **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci dobiveni na temelju ispitivanja farmakološke sigurnosti i studija genotoksičnosti s okskarbazepinom i s njegovim farmakološki aktivnim metabolitom, monohidroksi derivatom (MHD), ne ukazuju na poseban rizik za ljude.

Nefrotoksičnost je zabilježena u studijama toksičnosti ponovljenih doza u štakora, ali ne i u pasa ili miševa.

### Imunotoksičnost

Imunostimulacijski testovi u miševa, pokazuju da MHD (a u manjoj mjeri i okskarbazepin) može izazvati odgođenu preosjetljivost.

### Mutagenost

Okskarbazepin je povećao učestalosti mutacija u jednom Ames testu *in vitro*, u odsustvu metaboličke aktivacije u jednog od pet bakterijskih sojeva. Okskarbazepin i MHD proizveli su povećanja u hromozomskim aberacijama i/ili poliploidiji, u *in vitro* analizi jajnika kineskog hrčka, u odsustvu metaboličke aktivacije. MHD je bio negativan u Ames testu, a nije pronađena ni bilo kakva mutagenost ili klastogena aktivnost, uz okskarbazepin ili uz MHD, u ćelijama V79 kineskog hrčka, *in vitro*. Okskarbazepin i MHD su bili negativni na klastogene ili aneugene efekte (stvaranje mikrojezgre), u *in vivo* analizi koštane srži štakora.

### Reproduktivna toksičnost

U štakora oba spola, okskarbazepin nije uticao na plodnost pri oralnim dozama do 150 mg/kg/dan, pri čemu ne postoji sigurnosna granica. U ženki, pri dozama MHD-a koje su usporedive s onima u ljudi, uočeni su poremećaji estrusnog ciklusa i smanjeni brojevi žutih tijela, implantacija i živih embrija (vidjeti dio 4.6.).

Standardna ispitivanja reproduktivne toksičnosti u glodavaca i zečeva, pokazala su efekte poput povećanja incidence mortaliteta embrija-fetusa i/ili poput nešto usporenijeg prenatalnog i/ili postnatalnog rasta potomaka, pri toksičnim nivoima doza za majku. Uočen je porast malformacija fetusa štakora, u jednoj od osam embrio-fetalnih toksikoloških studija s okskarbazepinom ili s MHD-om, pri dozama koje su također bile toksične za majku (vidjeti dio 4.6.).

### Kancerogenost

U studijama kancerogenosti, u tretiranih životinja inducirani su tumori jetre (štakori i miševi), tumori testisa i tumori granularnih ćelija ženskog genitalnog trakta (štakori). Pojava tumora jetre, najvjerojatnije je bila posljedica indukcije jetrenih mikrosomalnih enzima. Induktivni efekt, iako ne može biti isključen, slab je ili je odsutan u pacijenata liječenih okskarbazepinom. Tumori testisa su možda bili uzrokovani s povišenim koncentracijama luteinizirajućeg hormona. Zbog nepostojanja

takvog povećanja u ljudi, smatra se da ti tumori nemaju kliničku važnost. U studiji kancerogenosti s MHD-om u štakora, zabilježeno je dozno-ovisno povećanje incidence tumora granularnih ćelija ženskog genitalnog trakta (vrat maternice i vagina). Ovakvi efekti su se događali pri nivoima izloženosti usporedivim s očekivanom kliničkom izloženošću. Mehanizam razvoja navedenih tumora nije potpuno razjašnjen, ali bi mogao biti povezan s povišenim nivoima estradiola, što je specifično za štakore. Klinička važnost ovih tumora je nejasna.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Spisak pomoćnih supstanci**

- Mikrokristalna celuloza
- Kroskarmeloza natrij
- Hidroksipropilmetil celuloza
- Magnezij stearat
- Silicij dioksid koloidni
- Željezni oksid žuti (E172)
- Željezni oksid crveni (E172)

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Podaci o eventualnim inkompatibilnostima nisu poznati.

### **6.3. Rok trajanja**

36 mjeseci.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

### **6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera**

Blister od PVC folije, bijele boje i aluminijske folije, sa sadržajem 10 tableta (5 blistera u kutiji).

### **6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materija koje potiču od lijeka, vrši se u skladu s lokalnom regulativom.

### **6.7. Režim izdavanja**

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

## **7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA, PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA I NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Bosnalijek, farmaceutska i hemijska industrija, dioničko društvo, Sarajevo, Jukićeva 53, Bosna i Hercegovina

## **8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

▲ Exmal, tableta 50 x 300 mg: 04-07.3-2-2935/21 od 28.03.2022.

## **9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

Mart/ožujak 2022.